

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2004年1月22日 (22.01.2004)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2004/007442 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07C 405/00, 170-8633 東京都 豊島区 高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
A61K 31/5575, A61P 25/20
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008864 (74) 代理人: 佐島宗一, 外(SATORI,Soichi et al.); 〒170-8633 東京都 豊島区 高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).
- (22) 国際出願日: 2003年7月11日 (11.07.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-204908 2002年7月12日 (12.07.2002) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都 豊島区 高田3丁目24番1号 Tokyo (JP).
- (71) 出願人および
(72) 発明者: 佐藤 史衛 (SATO,Fumio) [JP/JP]; 〒251-0026 神奈川県 藤沢市 鶴沼東2-1-9 O 1 Kanagawa (JP).
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 田名見 亨 (TANAMI,Yohru) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都 豊島区 高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 八木 慎 (YAGI,Makoto) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都 豊島区 高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小野 直哉 (ONO,Naoya) [JP/JP]; 〒
- (84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

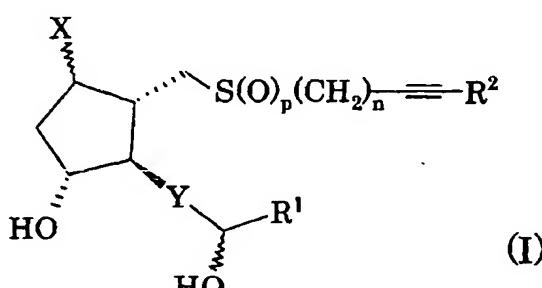
添付公開書類:

— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: PROSTAGLANDIN DERIVATIVES

(54) 発明の名称: プロスタグランジン誘導体



(57) Abstract: Prostaglandin derivatives represented by the general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, or hydrates of the salts: (I) wherein X is halogeno of α or β configuration; Y is ethylene, vinylene, or ethynylene; R¹ is C₂₋₁₀ cycloalkyl which may be substituted with a linear or branched C₁₋₄ alkyl group, or C₄₋₁₃ cycloalkylalkyl; R² is hydrogen or CO₂R³; R³ is hydrogen, linear or branched C₁₋₄ alkyl, or linear or branched C₂₋₄ alkenyl; n is an integer of 1 to 4; and p is 0, 1, or 2.

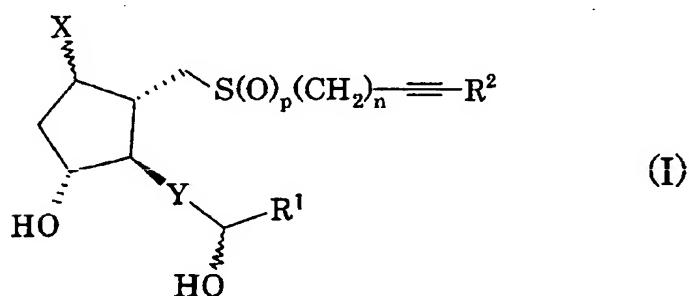
(続葉有)

WO 2004/007442 A1



(57) 要約:

式



(式中、Xは α または β 置換のハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示し、R¹はC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₁₋₄の直鎖または分枝鎖状アルキル基で置換されたC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₄₋₁₃のシクロアルキルアルキル基を示し、R²は水素原子またはCO₂R³で表される基を示し、R³は水素原子、C₁₋₄の直鎖または分枝鎖状アルキル基またはC₂₋₄の直鎖または分枝鎖状アルケニル基を示し、nは1～4の整数を示し、pは0、1または2を示す。)で表されるプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

明細書
プロスタグラニン誘導体

技術分野

本発明は新規なプロスタグラニン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物を有効成分として配合する睡眠誘発剤に関する。

背景技術

プロスタグラニン（以下PGと称する）は微量で種々の重要な生理作用を發揮することから、医薬への応用を意図して天然PGおよび夥しい数のその誘導体の合成と生物活性の検討が行われてきており、多数の文献などで報告されている。

その中で、PGの様々な中枢作用が報告されるとともに、脳内含量、生合成、代謝経路およびそれらの脳内局在や発達、加齢に伴う変化等が明らかとなり、PGによる睡眠、覚醒等との関連などに興味が持たれている。中でもPGD₂は脳内における睡眠の発現や維持を調節する液性因子であることは既に知られており、サルでPGD₂によって誘発された睡眠は、脳波や行動上において自発性の自然な睡眠と区別がつかないことが明らかとなり（Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 第85巻、第4082～4086頁、1988年）、新しい睡眠誘発作用を有する化合物として期待された。しかし、PGD₂を含めPGD₂誘導体は脳内移行性および安定性などの問題のため実用化されていない。

また、WO 99/61419には α -鎖にエチニレン基を有する化合物が開示されるが、この化合物は結晶化が困難であり、製剤化の点で問題があった。

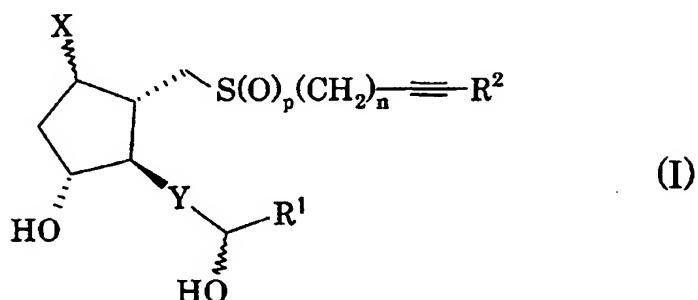
発明の開示

本発明の目的は、優れた睡眠誘発作用を有するPG誘導体を提供することにある。

本発明者らは銳意研究を進めた結果、下記式（I）で表されるプロスタグラ

ジン誘導体が、優れた睡眠誘発作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明の1態様によると、本発明は、式(I)



(式中、Xは α または β 置換のハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示し、R¹はC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₁₋₄の直鎖または分枝鎖状アルキル基で置換されたC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₄₋₁₃のシクロアルキルアルキル基を示し、R²は水素原子またはCO₂R³で表される基を示し、R³は水素原子、C₁₋₄の直鎖または分枝鎖状アルキル基またはC₁₋₄の直鎖または分枝鎖状アルケニル基を示し、nは1～4の整数を示し、pは0、1または2を示す。)で表されるプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物である。

本発明の他の態様によると、本発明は、式(I)において、R¹がC₃₋₁₀のシクロアルキル基またはC₄₋₁₃のシクロアルキルアルキル基である上記記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物である。

本発明の他の態様によると、本発明は、式(I)において、Xが α または β 置換の塩素原子または臭素原子である上記記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物である。

本発明の他の態様によると、本発明は、式(I)において、Yがエチレン基である上記記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物である。

本発明の他の態様によると、本発明は、式(I)において、R²がCO₂R³基で

ある上記記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物である。

本発明の他の態様によると、本発明は、式(I)において、 $p = 0$ である上記記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物である。

本発明の他の態様によると、本発明は、式(I)において、 $n = 1$ または 2 である上記記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物である。

本発明の他の態様によると、本発明は、上記記載のプロスタグランジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物を含有することを特徴とする医薬組成物である。

発明を実施するための最良の形態

本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。

C_{3-10} のシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシリル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

C_{1-4} の直鎖または分枝鎖状のアルキル基で置換された C_{3-10} のシクロアルキル基としては、例えばメチルシクロプロピル基、メチルシクロヘキシリル基、エチルシクロヘキシリル基などが挙げられる。

C_{4-13} のシクロアルキルアルキル基とは、シクロアルキル基で置換されたアルキル基を意味するが、好ましくは C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-3} アルキル基である。例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロペンチルエチル基、シクロヘキシリルメチル基、シクロヘキシリルエチル基、シクロヘプチルメチル基などが挙げられる。

C_{1-4} の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル

基などが挙げられる。

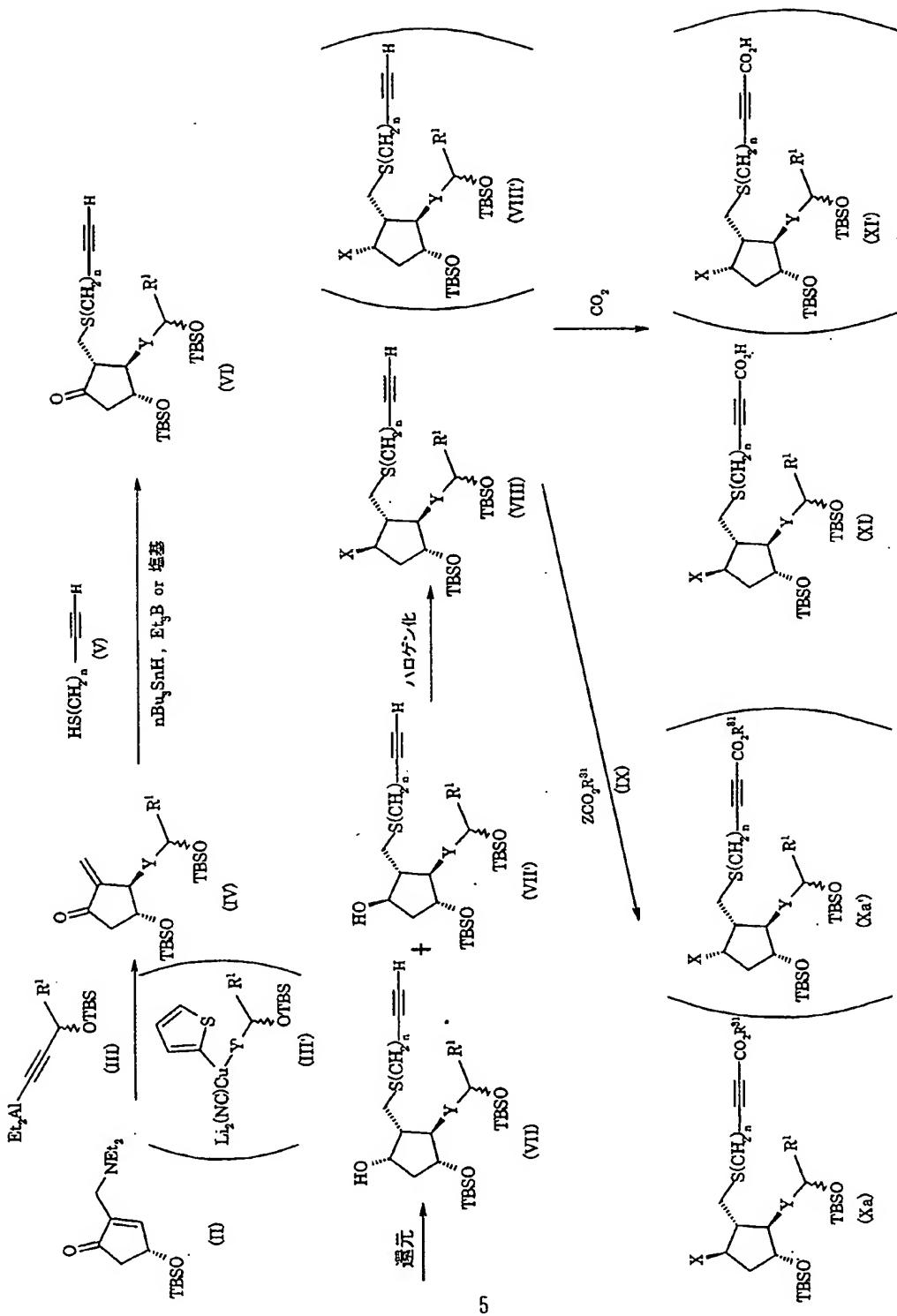
C_{1-4} の直鎖または分枝鎖状アルケニル基とは、例えば、アリル基、クロチル基、2-メチル-2-プロペニル基などを挙げることができる。

製剤学的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノメチルモノエタノールアミン、トロメタミン、リジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどとの塩が挙げられる。

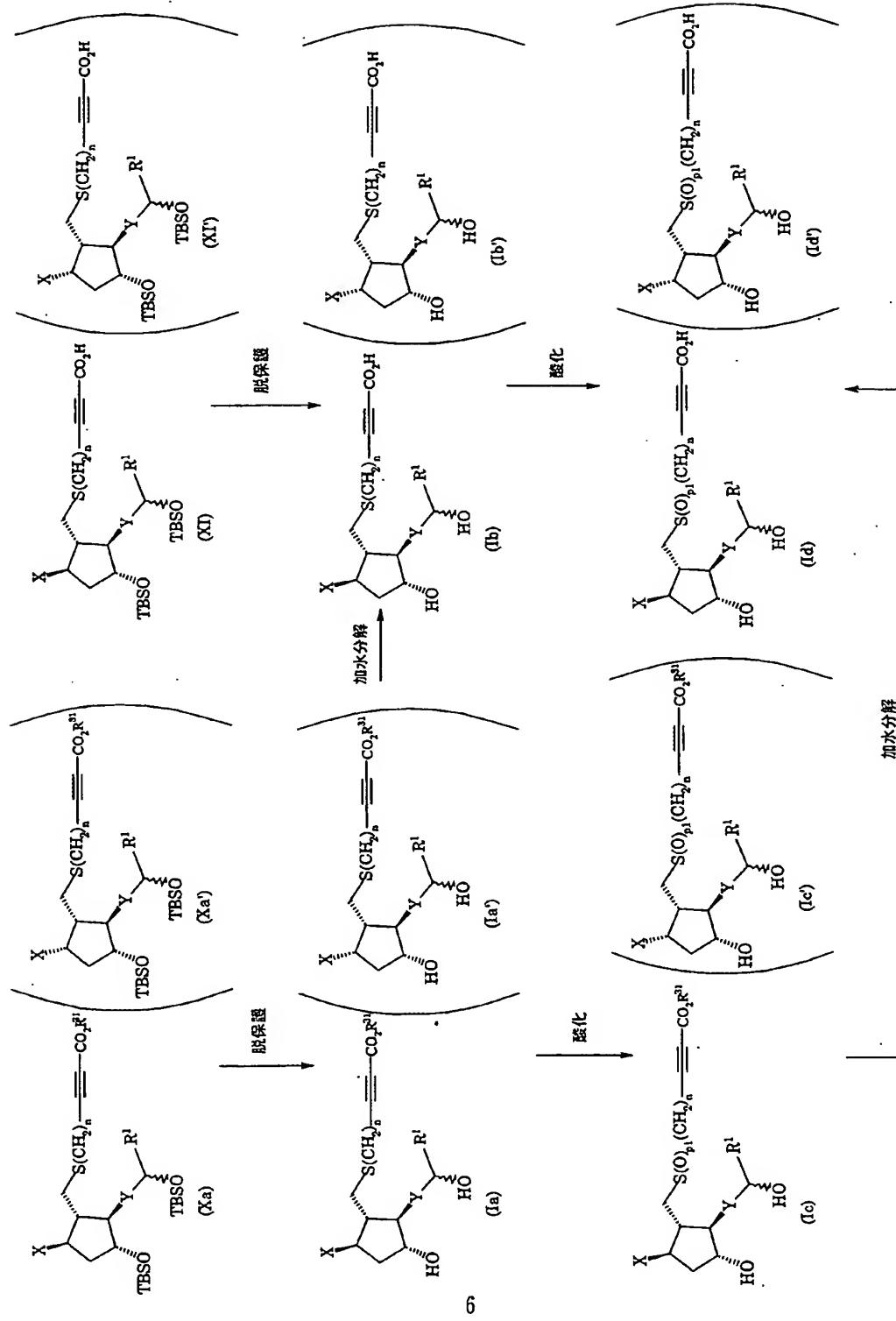
n は1～4の整数を示すが、結晶性の点から $n=1$ または2であることが好ましい。

式(I)の化合物は、例えば以下の反応式に要約する方法により製造できる。

反応式 1



反应式 2



(反応式中、TBSはtert-ブチルジメチルシリル基を示し、Y'はエチレン基またはビニレン基を示し、R³¹はC₁₋₄アルキル基またはC₂₋₄アルケニル基を示し、p!は1または2を示し、Zはハロゲン原子を示し、X、Y、R¹、nは前記と同意義である。)

上記反応式を説明すると、

(1) まず、佐藤らの方法〔ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) , 第53巻、第5590ページ(1988年)〕により公知の式(I I)の化合物に、式(I I I)または式(I I I')で示される化合物0.8~2.0当量を-78~30°Cで不活性溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、n-ヘキサンなど)中で反応させることにより立体特異的に式(I V)の化合物を得る。ここで、Yがエチレン基またはビニレン基の化合物(即ち、YがY'である化合物)を得るには式(I I I')の化合物を用い、-78~0°Cで、Yがエチニレン基の化合物を得るには式(I I I)の化合物を用い、0~30°Cで反応させる。

(2) 式(I V)の化合物を式(V)で表される化合物1~6当量と必要に応じてラジカル発生剤(例えば、アゾビスイソブチロニトリル、アゾビスシクロヘキサンカルボニトリル、過酸化ベンゾイル、トリエチルボランなど)0.05~2当量、さらに必要に応じて、ラジカル性還元剤(例えば、水素化トリブチルスズ、水素化トリフェニルスズ、水素化ジブチルスズ、水素化ジフェニルスズなど)1~5当量を用い、有機溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘキサン、n-ペンタン、アセトンなど)中、-78~100°Cで反応させることにより、式(V I)の化合物を得る。また、場合によっては塩基(例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン、ジメチルアニリンなどの有機アミン、ポリビニルピロリドン、ジイソプロピルアミノメチル-ポリスチレン、(ピペリジノメチル)ポリスチレンなどの塩基レジン)0.05~2当量を用い、有機溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、n-ヘキサン、n-ペンタン、アセトンなど)中、-78~100°Cで反応させることによっても、式(V I)の化合物を得ることができる。

(3) 式 (V I) の化合物を水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、リチウム *tri s e c -* ブチルボロヒドリド、水素化ジイソブチルアルミニウム-BHT (2, 6-ジ-*tert*-ブチル-p-クレゾール) などの還元剤 0.5 ~ 5 当量を有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチルアルコール、メチルアルコール、トルエンなど) 中、-78 ~ 40 °C で反応させ、式 (V I I) および式 (V I I') の化合物を得る。これらの式 (V I I) および式 (V I I') の化合物はカラムクロマトグラフィーなど通常用いられる分離法にて精製することができる。

(4) 式 (V I I) (または式 (V I I')) の化合物を、例えばメタンスルホニルクロリドあるいは p-トルエンスルホニルクロリド 1 ~ 6 当量をピリジンなどの適当な溶媒中、必要に応じて 0.8 ~ 6 当量の 4-ジメチルアミノピリジン存在下、-20 ~ 40 °C でメシル化あるいはトシリ化した後、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド 1 ~ 16 当量でクロル化し式 (V I I I) (または式 (V I I I')) の化合物 (X は塩素原子) を得る。ここでプロム化、フッ素化も通常の方法で行うことができる。例えば、プロム化は、1 ~ 10 当量の四臭化炭素を用い、トリフェニルホスфин 1 ~ 10 当量およびピリジン 1 ~ 10 当量の存在下、アセトニトリル中反応させることにより得られる。フッ素化は例えば、塩化メチレン中、ジエチルアミノサルファートリフロリド (DAST) 5 ~ 20 当量を反応させることにより得られる。

(5) 式 (V I I I) (または式 (V I I I')) の化合物を、適当な不活性有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなど) 中、塩基 (例えば n-ブチルリチウムなどのアルキルリチウムなど) を、-78 °C ~ 室温で反応させた後、式 (IX) の化合物を -78 ~ 40 °C で反応させることにより式 (X a) (または式 (X a')) の化合物を、また式 (IX) の代わりに炭酸ガスを反応させることにより式 (X I) (または式 (X I')) の化合物を得ることができる。

(6) 式 (X a) (または式 (X a')) の化合物をフッ化水素酸、ピリジニウム ポリ (ハイドロゲンフロリド)、塩酸などを用い通常行われる条件にて、メ

タノール、エタノール、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒または、これらと水との混合溶媒中、水酸基の保護基である tert-ブチルジメチルシリル基をはずし、本発明の式 (I a) (または式 (I a')) のPG誘導体を得ることができる。

(7) 式 (I a) (または式 (I a')) の化合物をリン酸緩衝液、トリス-塩酸緩衝液などの緩衝液中、必要に応じて有機溶媒（アセトン、メタノール、エタノールなどの水と混和するもの）を用いて酵素と反応させることにより加水分解することにより、本発明に係わるPG誘導体、式 (I b) (または式 (I b')) を得ることができる。酵素としては、微生物が生産する酵素（例えば、キャンディダ属、シュードモナス属に属する微生物が生産する酵素）、動物の臓器から調製される酵素（例えば、ブタ肝臓やブタ臍臓より調製される酵素）などであり、市販の酵素で具体例を挙げると、リバーゼVII (シグマ社製、キャンディダ属の微生物由来)、リバーゼAY (天野製薬製、キャンディダ属の微生物由来)、リバーゼPS (天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来)、リバーゼMF (天野製薬製、シュードモナス属の微生物由来)、PLE (シグマ社製、ブタ肝臓より調製)、リバーゼII (シグマ社製、ブタ臍臓より調製)、リポプロテインリバーゼ (東京化成工業社製、ブタ臍臓より調製) などである。

酵素の使用量は、酵素の力価および基質 [式 (I a) (または式 I a')] の化合物] の量に応じて適宜選択すればよいが、通常は基質の0.1~20倍重量部である。反応温度は、25~50°C、好ましくは30~40°Cである。

また、式 (I a) (または式 (I a')) の化合物を、塩基を用い通常加水分解に用いられる溶媒中にて加水分解することにより、本発明に係わるPG誘導体、式 (I b) (または式 (I b')) を得ることもできる。ここで用いられる塩基としては、水酸化リチウム、炭酸カリウムなどが例示され、溶媒としては、アセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの混合溶媒などが例示される。

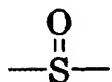
また、式 (XI) (または式 (XI')) の化合物を上記 (6) と同様に脱保護することにより本発明に係るPG誘導体、式 (I b) (または式 (I b'))

を得ることもできる。

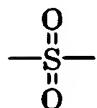
(8) 式 (I a) (または式 (I a')) の化合物をメタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素水、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの酸化剤を用い、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、塩化メチレン、水あるいはこれらの混合溶媒中、-20～50℃で反応させ本発明に係わる式 (I c) (または式 (I c')) のPG誘導体を得る。

(9) 式 (I c) (または式 (I c')) の化合物を上記 (7) と同様に加水分解することにより本発明に係わる式 (I d) (または式 (I d')) のPG誘導体が得られる。また、式 (I b) (または式 (I b')) を用い上記 (8) と同様にして酸化することによっても本発明に係わる式 (I d) (または式 (I d')) のPG誘導体が得ることができる。

なお、 α 鎖中の $S(O)_P$ は、 $P = 1$ のときは



を表し、 $P = 2$ のときは



を表す。

本発明に係る代表的な式 (I) の化合物としては下記を挙げることができる。

表 1

化合物	X	Y	n	p	R ¹	R ²	1 5 位 *)
1	β -Cl	CH ₂ CH ₂	2	0	シクロヘンチル	CO ₂ Me	α
2	β -Cl	CH ₂ CH ₂	2	0	シクロヘキシル	CO ₂ H	α
3	α -Cl	CH ₂ CH ₂	2	0	シクロヘキシル	H	α
4	β -Br	CH ₂ CH ₂	3	0	4-メチルシクロヘキシル	CO ₂ H	α
5	β -Br	CH ₂ CH ₂	1	1	シクロヘプチル	CO ₂ -allyl	α
6	β -Cl	(E) CH=CH	2	0	シクロヘンチルメチル	CO ₂ Et	α
7	β -Cl	(E) CH=CH	3	0	シクロヘキシル	CO ₂ H	β
8	F	(E) CH=CH	2	0	シクロヘキシリエチル	CO ₂ -tBu	α
9	β -Br	(E) CH=CH	4	2	シクロオクチル	CO ₂ H	α
10	β -Cl	(Z) CH=CH	2	0	シクロヘンチルメチル	CO ₂ H	α
11	β -Cl	C≡C	2	0	シクロヘンチル	CO ₂ H	α
12	β -Cl	C≡C	2	0	シクロヘキシル	H	α
13	β -Cl	C≡C	1	0	シクロヘキシル	CO ₂ Me	α
14	β -Cl	C≡C	1	0	シクロヘキシル	CO ₂ H	α
15	α -Cl	C≡C	1	0	シクロヘキシル	CO ₂ H	α
16	β -Cl	C≡C	2	0	シクロヘキシル	CO ₂ H	α
17	β -Br	C≡C	2	0	シクロヘキシル	CO ₂ H	α
18	F	C≡C	2	0	シクロヘキシル	CO ₂ H	α
19	β -Cl	C≡C	3	0	シクロヘキシル	CO ₂ Me	α
20	α -Br	C≡C	3	0	シクロヘキシル	CO ₂ Me	β
21	F	C≡C	3	0	シクロヘキシル	CO ₂ Me	α
22	β -Cl	C≡C	3	0	シクロヘキシル	CO ₂ H	α
23	β -Cl	C≡C	2	0	シクロヘキシリメチル	CO ₂ H	α
24	β -Cl	C≡C	2	0	シクロヘフチル	CO ₂ H	α
25	β -Cl	C≡C	2	0	シクロオクチル	CO ₂ H	α

(E) CH=CH : トランスビニレン、(Z) CH=CH : シスビニレン、*) : R¹に隣接した
炭素原子とOH基間の結合

本発明の化合物は、全身的または局所的に経口または静脈内、もしくは経鼻投与などの非経口的に投与することができる。これらは、例えば、通常の方法により製造することができる錠剤、粉剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、液剤、乳剤、懸濁剤等の形で経口投与することができる。静脈内投与の製剤としては、水性または非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤、使用直前に注射溶媒に溶解して使用する固形製剤等を用いることができる。経鼻投与としては、一般に薬物を含有した溶液および粉末（硬カプセル）で、専用の点鼻器あるいは噴霧器を用い鼻腔内に定量的にスプレー（噴霧）投与される。また、本発明の化合物は、 α 、 β もしくは γ -シクロデキストリンまたはメチル化シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することもできる。更に、その水性または非水性溶液剤、乳剤、懸濁剤等を注射等により投与することができる。投与量は年齢、体重等により異なるが、成人に対し $1\text{ ng} \sim 1\text{ mg}$ /日であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

以下、本発明の効果を試験例および実施例を挙げてより具体的に説明するが、本発明はこれらの記載によってなんら制限されるものではない。

試験例 [大槽内投与による睡眠誘発試験]

方法：

雄性カニクイザル4頭（体重 $2.0\text{ kg} \sim 3.5\text{ kg}$ ）を1頭ずつケージに入れた。薬物投与前1時間および薬物投与後3時間まで、各動物の行動はビデオカメラで記録した。化合物16は生理食塩水に溶解し、ミリポアフィルターで滅菌した。薬物はサルをisoflurane吸入で麻酔し、大槽内に注入した。投与量は $10\text{ }\mu\text{g}$ および $100\text{ }\mu\text{g} / 0.1\text{ ml}$ /サルとした。コントロール群は同用量の溶媒を大槽内に注入した。実験スケジュールは以下のスケジュールで行った。

第1週目：溶媒投与群

第2週目：化合物16 $10\text{ }\mu\text{g}$ /サル投与群

第3週目：化合物16 $100\text{ }\mu\text{g}$ /サル投与群

睡眠は記録したビデオを再生し、両目を閉じていて、体をリラックスさせた時間（秒）を測定し、投与後3時間の睡眠時間を求め、表2に示した。

表2

	睡眠時間（秒）	睡眠例数
溶媒投与群	0	0 / 4
10 μg / サル投与群	293	3 / 4
100 μg / サル投与群	1734	4 / 4

実施例1

9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペントノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G F 1 α

(化合物16)

(1) (3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシルプロパン-1-イン(6.58 g)をトルエン80m1に溶解し、0℃でn-ブチルリチウム(3.0M, ヘキサン溶液、8.0m1)を加え、同温度で30分間攪拌した。この溶液に0℃でジエチルアルミニウムクロリド(0.95M, ヘキサン溶液、29.0m1)を加え、室温まで30分間攪拌した。この溶液に室温で(4R)-2-(N,N-ジエチルアミノ)メチル-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペント-2-エン-1-オン(0.25M, トルエン溶液、80.0m1)を加え、15分間攪拌した。反応液をヘキサン(190m1)-飽和塩化アンモニウム水溶液(190m1)-塩酸水溶液(3M, 56m1)の混合液に攪拌しながら加えた後、有機層を分離し、飽和重曹水溶液(50m1)で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後濃縮して得た残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン：エ

ーテル=1.0:1)で精製して(3R, 4R)-2-メチレン-3-[(3S)-3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-3-シクロヘキシリプロバ-1-イニル]-4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン(7.92g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 200MHz) δppm; 0.07, 0.08, 0.12(3s, 12H), 0.88(s, 18H), 0.92-1.92(m, 11H), 2.32(dd, J=17.8, 7.4Hz, 1H), 2.71(dd, J=17.8, 6.5Hz, 1H), 3.48-3.58(m, 1H), 4.11(dd, J=6.2, 1.4Hz, 1H), 4.20-4.32(m, 1H), 5.55(d, J=2.6Hz, 1H), 6.13(d, J=3.0Hz, 1H)

IR(neat); 2930, 2850, 1735, 1640, 1470, 1380, 1255, 830, 770cm⁻¹

(2) 上記(1)で得た化合物(2.63g)および4-メルカプト-1-ブチン(4.63g, 9.8%キシレン溶液)のトルエン(6ml)溶液を室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=4.0:1)で精製し、2-デカルボキシ-1,17,18,19,20-ペントノル-15-シクロヘキシリ-2,2,3,3,13,14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGE1-11,15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)(1.52g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.13(s, 3H), 0.82-1.92(m, 11H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.02(t, J=2.6Hz, 1H), 2.17-2.55(m, 4H), 2.67-2.81(m, 1H), 2.71(t, J=7.2Hz, 2H), 2.91(d, J=5.9Hz, 1H), 3.08-3.19(m, 1H), 4.09(dd, J=6.2, 1.7Hz, 1H), 4.30-4.39(m, 1H)

IR(neat); 3312, 2929, 2856, 1750, 1472, 1463, 1451, 1362, 1252, 1105, 1064, 1006, 940, 898, 837, 778, 669, 637cm⁻¹

(3) BHT(2,6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール)(1.13g)のトルエン(6.3ml)溶液に水素化ジイソブチルアルミニウム(0.9Mヘキサン溶液, 5.2ml)を-78℃で滴下し、-10℃で1時間攪拌した。この反応液に、上記(2)で得た化合物(1.20g)のトルエン(21.3ml)溶液を-78℃で滴下し、-25℃で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、1M塩酸水溶液で弱酸性とし酢酸エチル抽出した。有機層

を 1 M 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=20:1~5:1）で精製し、2-デカルボキシー-16, 17, 18, 19, 20-ペントノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G F 1 α 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル) (930mg) および2-デカルボキシー-16, 17, 18, 19, 20-ペントノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G F 1 β 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル) (38mg) を得た。

2-デカルボキシー-16, 17, 18, 19, 20-ペントノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G F 1 α 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.10(s, 6H), 0.80-2.18(m, 14H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.03(t, J=2.6Hz, 1H), 2.46-2.61(m, 2H), 2.51(dt, J=2.6, 7.5Hz, 2H), 2.66-2.92(m, 4H), 4.08(dd, J=6.2, 1.7Hz, 1H), 4.17-4.32(m, 2H)

IR(neat): 3468, 3313, 2929, 2856, 2232, 2120, 1472, 1463, 1451, 1388, 1362, 1338, 1253, 1101, 1062, 1006, 964, 898, 837, 778, 668, 637cm⁻¹

2-デカルボキシー-16, 17, 18, 19, 20-ペントノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G F 1 β 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.76-2.07(m, 14H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.05(t, J=2.6Hz, 1H), 2.34(ddd, J=10.7, 6.4, 1.7Hz, 1H), 2.41-2.59(m, 4H), 2.71-2.79(m, 2H), 3.05(dd, J=13.4, 4.3Hz, 1H), 4.03-4.28(m, 2H), 4.08(dd, J=6.1, 1.7Hz, 1H)

IR(neat): 3436, 3313, 2929, 2856, 2234, 2121, 1472, 1463, 1451, 1388, 1362, 1338, 1252, 1101, 1066, 1006, 898, 837, 777, 669, 637cm⁻¹

(4) アルゴン気流下、上記(3)で得た 2-デカルボキシー-16, 17, 1

8, 19, 20-ペントノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF_{1α} 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル) (925mg) のピリジン (16ml) 溶液に、0°Cでメタンスルホニルクロリド (0.253ml) を加え、室温にて3.5時間攪拌した。この溶液にテトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド (3.64g) およびトルエン (16ml) を加え、45°Cで一夜攪拌した。これに水およびヘキサンを加え、6M塩酸水溶液にて弱酸性とし、n-ヘキサン抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=20:1）で精製し、9-デオキシ-9β-クロロ-2-デカルボキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペントノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF_{1α} 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル) (850mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.78-1.90(m, 11H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.03(t, J=2.6Hz, 1H), 2.11-2.37(m, 3H), 2.50(dt, J=2.6, 7.2Hz, 2H), 2.57(dd, J=9.3, 5.4, 1.6Hz, 1H), 2.74(t, J=7.2Hz, 2H), 2.87(d, J=5.4Hz, 2H), 4.09(dd, J=6.1, 1.6Hz, 1H), 4.13-4.33(m, 2H)

IR(neat): 3313, 2953, 2929, 2856, 2234, 2121, 1472, 1463, 1451, 1387, 1362, 1339, 1281, 1253, 1155, 1101, 1006, 962, 927, 898, 837, 778, 668, 638cm⁻¹

(5) アルゴン気流下、上記(4)で得た化合物 (840mg) のテトラデヒドロフラン (28.8ml) 溶液に、-78°Cでn-ブチルリチウム (1.59M, ヘキサン溶液、0.95ml) を加え、同温度で1.5時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え、次いで室温まで昇温させた後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、2M塩酸水溶液にて弱酸性とし酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=10:1~1:2）で精製し、9-デオキシ-9β-クロロ-

16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF1 α 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル) (728mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(2s, 6H), 0.11(s, 3H), 0.74-1.92(m, 12H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.13-2.36(m, 3H), 2.55(dd, J=9.1, 5.2, 1.6Hz, 1H), 2.59-2.83(m, 4H), 2.88(d, J=5.4Hz, 2H), 4.05-4.32(m, 2H), 4.09(dd, J=6.3, 1.6Hz, 1H)
 IR(neat): 3400, 2929, 2856, 2241, 1691, 1472, 1464, 1451, 1411, 1385, 1362, 1279, 1255, 1156, 1087, 1006, 962, 898, 837, 778, 670, 590, 504cm⁻¹

(6) 上記(5)で得た化合物(720mg)のメチルアルコール(22.8ml)溶液に、室温で濃塩酸(0.114ml)を加え、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和重曹水の混合液に加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層を合わせて飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；クロロホルム：メタノール=20:1)で精製し、標記化合物(312mg)を得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.84-1.90(m, 11H), 2.20-2.44(m, 3H), 2.59-3.50(m, 8H), 2.90(dd, J=13.6, 5.0Hz, 1H), 2.97(dd, J=13.6, 5.5Hz, 1H), 4.07-4.23(m, 2H), 4.35-4.45(m, 1H)

IR(neat): 3368, 2928, 2853, 2624, 2239, 1696, 1450, 1417, 1278, 1156, 1082, 1005, 893, 828, 795, 755, 592cm⁻¹

m.p. 77-78°C

実施例2

9-デオキシ-9 β -クロロ-2-デカルボキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-2, 2, 3, 3, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF1 α (化合物12)

実施例1(4)で得た化合物(112mg)を用い、実施例1(6)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δppm; 0.82-2.98 (m, 16H), 2.05 (t, J=2.6Hz, 1H), 2.51 (dt, J=2.6, 7.2Hz, 2H), 2.61 (ddd, J=10.1, 6.6, 1.9Hz, 1H), 2.76 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.87 (dd, J=13.8, 5.0Hz, 1H), 2.93 (dd, J=13.8, 5.1Hz, 1H), 4.07-4.25 (m, 2H), 4.34-4.45 (m, 1H)

IR(neat): 3368, 3304, 2926, 2852, 2236, 2118, 1450, 1384, 1284, 1228, 1153, 1083, 1008, 893, 832, 641cm⁻¹

実施例 3

9-デオキシ-9β-クロロ-2, 16, 17, 18, 19, 20-ヘキサノル-15-シクロヘキシリ-3, 3, 4, 4, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G F 1 α (化合物 1 4)

(1) 実施例 1 (2)において4-メルカプト-1-ブチンの代わりに、3-メルカプト-1-プロピンを用い、実施例 1 (2)と実質的に同様にして、2-デカルボキシ-2, 16, 17, 18, 19, 20-ヘキサノル-15-シクロヘキシリ-3, 3, 4, 4, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G E 1 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.80-1.90 (m, 11H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.24 (dd, J=18.0, 6.4Hz, 1H), 2.25 (t, J=2.6Hz, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.73 (ddd, J=18.0, 6.3, 1.0Hz, 1H), 2.99 (dd, J=13.7, 7.2Hz, 1H), 3.08 (dd, J=13.7, 5.1Hz, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.27 (d, J=2.6Hz, 2H), 4.08 (dd, J=6.4, 1.7Hz, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H)

IR(neat): 3311, 2929, 2856, 2236, 1750, 1472, 1386, 1362, 1253, 1106, 1065, 1006, 940, 898, 837, 778, 669cm⁻¹

(2) 上記 (1)で得た化合物を用い、実施例 1 (3)と実質的に同様にして、2-デカルボキシ-2, 16, 17, 18, 19, 20-ヘキサノル-15-シクロヘキシリ-3, 3, 4, 4, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G F 1 α 11, 15-ビス (tert-ブチルジメチルシリル エーテル)および2-デカルボキシ-2, 16, 17, 18, 19, 20-ヘキサノル-15-

シクロヘキシル-3, 3, 4, 4, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF₁_β 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

2-デカルボキシー-2, 16, 17, 18, 19, 20-ヘキサノル-15-シクロヘキシル-3, 3, 4, 4, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF₁_α 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.11(s, 6H), 0.82-1.90(m, 12H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.02-2.16(m, 2H), 2.23(t, J=2.6Hz, 1H), 2.59-2.63(m, 2H), 2.98(d, J=7.8Hz, 2H), 3.23-3.37(m, 2H), 4.07(dd, J=6.3, 1.8Hz, 1H), 4.20-4.33(m, 2H)

IR(neat): 3468, 3313, 2929, 2856, 2232, 1472, 1451, 1388, 1362, 1338, 1253, 1101, 1062, 1005, 926, 898, 837, 777, 668, 634cm⁻¹

2-デカルボキシー-2, 16, 17, 18, 19, 20-ヘキサノル-15-シクロヘキシル-3, 3, 4, 4, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF₁_β 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.07(s, 3H), 0.08(s, 6H), 0.12(s, 3H), 0.78-2.12(m, 13H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.97(t, J=6.6Hz, 2H), 2.27(t, J=2.0Hz, 1H), 2.37(ddd, J=9.6, 6.1, 1.5Hz, 1H), 2.68(dd, J=13.4, 9.7Hz, 1H), 3.16(dd, J=13.4, 4.5Hz, 1H), 3.22-3.39(m, 2H), 4.02-4.29(m, 2H), 4.08(dd, J=6.2, 1.5Hz, 1H)

IR(neat): 3400, 3313, 2929, 2856, 2233, 1472, 1463, 1451, 1386, 1362, 1338, 1252, 1101, 1066, 1006, 898, 837, 777, 669, 636cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た 2-デカルボキシー-2, 16, 17, 18, 19, 20-ヘキサノル-15-シクロヘキシル-3, 3, 4, 4, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF₁_α 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、9-デオキシー-9_β-クロロ-2-デカルボキシー-2, 16, 17, 18, 19, 20-ヘキサノル-15-シクロヘキシル-3, 3, 4, 4, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF₁_α 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

リル エーテル)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (2s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.82-1.90 (m, 11H), 0.88 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 2.14-2.29 (m, 2H), 2.26 (t, J=2.6Hz, 1H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.56 (ddd, J=8.8, 4.9, 1.7Hz, 1H), 2.95 (dd, J=13.6, 6.1Hz, 1H), 3.02 (dd, J=13.6, 5.8Hz, 1H), 3.31 (d, J=2.6Hz, 2H), 4.08 (dd, J=6.2, 1.7Hz, 1H), 4.12-4.32 (m, 2H)
IR(neat): 3313, 2952, 2929, 2856, 2234, 1472, 1464, 1451, 1408, 1389, 1362, 1253, 1100, 962, 927, 898, 837, 778, 668, 637cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物を用い、実施例1(5)と実質的に同様にして、9-デオキシ-9β-クロロ-2, 16, 17, 18, 19, 20-ヘキサノル-15-シクロヘキシル-3, 3, 4, 4, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF1α 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリル エーテル)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (2s, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.76-1.91 (m, 12H), 0.88 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.14-2.40 (m, 3H), 2.54 (ddd, J=9.1, 5.0, 1.5Hz, 1H), 2.96 (dd, J=13.6, 5.8Hz, 1H), 3.04 (dd, J=13.6, 5.4Hz, 1H), 3.37-3.51 (m, 2H), 4.01-4.33 (m, 2H), 4.09 (dd, J=6.3, 1.5Hz, 1H)

IR(neat): 2929, 2856, 2240, 1692, 1472, 1451, 1409, 1362, 1279, 1256, 1100, 1006, 962, 898, 837, 778, 670, 602cm⁻¹

(5) 上記(4)で得た化合物を用い、実施例1(6)と実質的に同様にして、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.93-1.92 (m, 11H), 2.22-2.46 (m, 3H), 2.67-2.81 (m, 1H), 2.87-3.58 (m, 3H), 2.93 (dd, J=13.8, 4.8Hz, 1H), 3.15 (dd, J=13.8, 5.4Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 4.09-4.25 (m, 2H), 4.34-4.47 (m, 1H)

IR(KBr): 3402, 2929, 2854, 2239, 1694, 1576, 1451, 1380, 1275, 1162, 1083, 1007, 894, 880, 782, 758, 666, 588, 499, 471cm⁻¹

実施例4

1a-ホモ-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-

ペンタノル-1 5-シクロヘキシル-1 a, 1 a, 2, 2, 1 3, 1 4-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G F 1 α メチルエステル（化合物1 9）

(1) 実施例1 (2)において、4-メルカプト-1-ブチンの代わりに、5-メルカプト-1-ペンチンを用い、実施例1 (2)と実質的に同様にして、1 a-ホモ-1 a-デカルボキシ-1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0-ペンタノル-1 5-シクロヘキシル-1 a, 1 a, 2, 2, 1 3, 1 4-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G E 1 11, 1 5-ビス（tert-ブチルジメチルシリル エーテル）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.80-1.92 (m, 13H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.96 (t, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 2.23 (dd, $J=18.0, 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.31 (dt, $J=2.6, 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.64 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.71 (d, $J=18.0, 7.3\text{Hz}$, 1H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.10-3.20 (m, 1H), 4.08 (dd, $J=6.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H)

IR(neat): 3314, 2929, 2856, 2236, 1751, 1472, 1463, 1451, 1386, 1362, 1253, 1106, 1065, 1006, 940, 898, 837, 778, 669, 634cm $^{-1}$

(2) 上記(1)で得た化合物を用い、実施例1 (3)と実質的に同様にして、1 a-ホモ-1 a-デカルボキシ-1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0-ペンタノル-1 5-シクロヘキシル-1 a, 1 a, 2, 2, 1 3, 1 4-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G F 1 α 11, 1 5-ビス（tert-ブチルジメチルシリル エーテル）および1 a-ホモ-1 a-デカルボキシ-1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0-ペンタノル-1 5-シクロヘキシル-1 a, 1 a, 2, 2, 1 3, 1 4-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G F 1 β 11, 1 5-ビス（tert-ブチルジメチルシリル エーテルを得た。

1 a-ホモ-1 a-デカルボキシ-1 6, 1 7, 1 8, 1 9, 2 0-ペンタノル-1 5-シクロヘキシル-1 a, 1 a, 2, 2, 1 3, 1 4-ヘキサデヒドロ-6-チア-P G F 1 α 11, 1 5-ビス（tert-ブチルジメチルシリル エーテル

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm; 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.78-1.91 (m, 1

4H), 0.89(s, 9H), 0.90(s, 9H), 1.93-2.18(m, 2H), 1.96(t, J=2.6Hz, 1H), 2.33(dt, J=2.6, 6.9Hz, 2H), 2.50-2.61(m, 2H), 2.68(t, J=7.1Hz, 2H), 2.81(d, J=7.6Hz, 2H), 4.08(dd, J=6.2, 1.6Hz, 1H), 4.20-4.33(m, 2H)

IR(neat): 3468, 3313, 2929, 2855, 2232, 1472, 1451, 1388, 1362, 1338, 1252, 1101, 1062, 1005, 918, 898, 837, 777, 668, 633cm⁻¹

1a-ホモ-1a-デカルボキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-1a, 1a, 2, 2, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF1 β 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δppm; 0.06(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.74-2.10(m, 17H), 0.88(s, 9H), 0.90(s, 9H), 2.21-2.37(m, 1H), 2.33(dt, J=2.5, 7.0Hz, 2H), 2.47(dd, J=13.3, 10.4Hz, 1H), 2.53-2.63(m, 1H), 2.69(t, J=7.2Hz, 2H), 3.00(dd, J=13.3, 4.1Hz, 1H), 4.00-4.28(m, 2H), 4.08(dd, J=6.1, 1.3Hz, 1H)

IR(neat): 3400, 3314, 2929, 2856, 2232, 1472, 1463, 1451, 1385, 1362, 1253, 1101, 1067, 1006, 898, 836, 777, 669, 634cm⁻¹

(3) 上記(2)で得た 1a-ホモ-1a-デカルボキシ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-1a, 1a, 2, 2, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF1 α 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテルを用い、実施例1(4)と実質的に同様にして、1a-ホモ-1a-デカルボキシ-9-デオキシ-9 β -クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-1a, 1a, 2, 2, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF1 α 11, 15-ビス(tert-ブチルジメチルシリルエーテル)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δppm; 0.08(2s, 6H), 0.09(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.81-1.90(m, 13H), 0.88(s, 9H), 0.91(s, 9H), 1.97(t, J=2.6Hz, 1H), 2.11-2.44(m, 5H), 2.53-2.62(m, 1H), 2.68(t, J=7.1Hz, 2H), 2.82(d, J=5.4Hz, 2H), 4.04-4.32(m, 3H)

IR(neat): 3313, 2929, 2856, 2234, 1472, 1463, 1451, 1388, 1362, 1281, 1253, 1100, 1006, 962, 927, 898, 837, 778, 668, 635cm⁻¹

(4) 上記(3)で得た化合物(395mg)のテトラヒドロフラン(3.3ml)溶液に、-78℃でn-ブチルリチウム(1.59M、ヘキサン溶液、44.7μl)を加え同温度で1時間攪拌した後、さらに同温度でメチルクロロフォルメート(75mg)のテトラヒドロフラン(3.3ml)溶液を滴下し、室温で一夜攪拌した。反応液を飽和食塩水に注ぎ、1M塩酸水溶液にて弱酸性とした後、n-ヘキサン抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物のメチルアルコール(8.0ml)溶液に、室温で濃塩酸(0.04ml)を加え、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和重曹水の混合液に加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層を合わせて飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(130mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δppm; 0.95-1.39(m, 6H), 1.46-2.00(m, 9H), 2.18-2.44(m, 3H), 2.46-2.56(m, 2H), 2.62(dd, J=10.1, 6.5, 1.9Hz, 1H), 2.65-2.76(m, 2H), 2.80(dd, J=13.7, 5.0Hz, 1H), 2.88(dd, J=13.7, 5.1Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 4.06-4.27(m, 2H), 4.34-4.45(m, 1H)

IR(neat): 3368, 2928, 2853, 2237, 1716, 1435, 1384, 1326, 1257, 1154, 1078, 1011, 894, 832, 753cm⁻¹

実施例5

1a-ホモ-9-デオキシ-9β-クロロ-16, 17, 18, 19, 20-ペンタノル-15-シクロヘキシル-1a, 1a, 2, 2, 13, 14-ヘキサデヒドロ-6-チア-PGF1α(化合物22)

実施例4で得た化合物(100mg)のアセトン(4.8ml)溶液を、リバーゼPS(2.3g)の水(16ml)の懸濁液に加え、次いでリン酸緩衝液(0.2M, pH=7.0, 2.5ml)および水(32ml)を加えた後、30℃で一夜攪拌した。濾過後、硫酸アンモニウムを加え塩析し、酢酸エチル抽出し

た。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過した。濾液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）で精製し、標記化合物（8.5mg）を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm; 0.86-1.40 (m, 6H), 1.46-2.00 (m, 7H), 2.10-4.05 (m, 12H), 2.95 (dd, J=14.1, 4.8Hz, 1H), 4.10-4.55 (m, 3H)

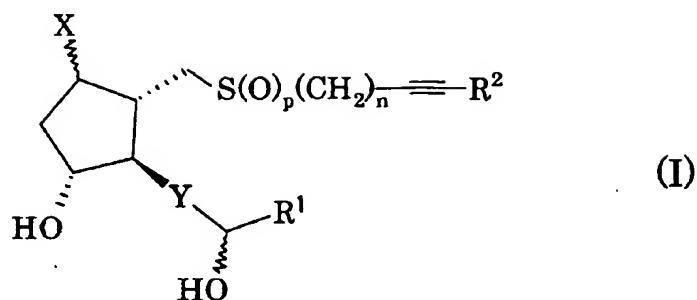
IR(neat): 3368, 2927, 2853, 2237, 1695, 1574, 1450, 1418, 1384, 1347, 1279, 1258, 1157, 1082, 1008, 957, 893, 834, 756, 592cm⁻¹

産業上の利用可能性

本発明に係る化合物は、十分な睡眠誘発作用を有することから、睡眠誘発を目的とした医薬として有用である。

請求の範囲

1. 式 (I)



(式中、Xは α または β 置換のハロゲン原子を示し、Yはエチレン基、ビニレン基またはエチニレン基を示し、R¹はC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₁₋₄の直鎖または分枝鎖状アルキル基で置換されたC₃₋₁₀のシクロアルキル基、C₄₋₁₃のシクロアルキルアルキル基を示し、R²は水素原子またはCO₂R³で表される基を示し、R³は水素原子、C₁₋₄の直鎖または分枝鎖状アルキル基またはC₂₋₄の直鎖または分枝鎖状アルケニル基を示し、nは1～4の整数を示し、pは0、1または2を示す。)で表されるプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

2. 式 (I)において、R¹がC₃₋₁₀のシクロアルキル基またはC₄₋₁₃のシクロアルキルアルキル基である請求の範囲第1項に記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

3. 式 (I)において、Xが α または β 置換の塩素原子または臭素原子である請求の範囲第1項または2項に記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

4. 式（I）において、Yがエチニレン基である請求の範囲第1～3項のいずれかに記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

5. 式（I）において、R²がCO₂R³基である請求の範囲第1～4項のいずれかに記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

6. 式（I）において、p = 0である請求の範囲第1～5項のいずれかに記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

7. 式（I）において、n = 1または2である請求の範囲第1～6項のいずれかに記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物。

8. 請求の範囲第1～7項のいずれかに記載のプロスタグラジン誘導体、その製薬学的に許容される塩またはその水和物を含有することを特徴とする医薬組成物。

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/08864

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.C1. C07C405/00, A61K31/5575, A61P25/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.C1. C07C405/00, A61K31/5575, A61P25/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 1211242 A1(TAI SHO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2001. 03. 22 & WO 01/19790 A1	1-8
A	JP 2002-161082 A (大正製薬株式会社) 2002. 06. 04 (ファミリーなし)	1-8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 21. 08. 03	国際調査報告の発送日 09.09.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 本堂裕司 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.